

539,515

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058746 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 405/12**,
A61K 31/404, A61P 25/00

Allée des Bleuets, F-69780 Toussieu (FR). **ZEILLER, Jean** [FR/FR]; 25, Rue Laurent Carle, F-69008 Lyon (FR).
BERTHELON, Jean [FR/FR]; 8, Rue du Panorama, F-69003 Lyon (FR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013373

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2003 (27.11.2003)

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02028596.1 20. Dezember 2002 (20.12.2002) EP

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

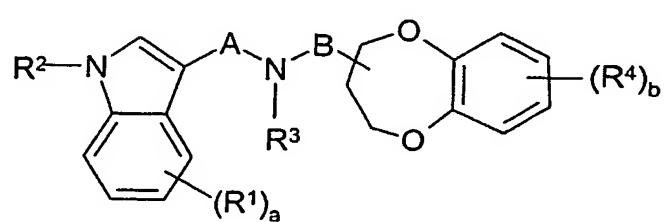
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HEINRICH, Timo** [DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt (DE). **BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Stiftstrasse 12, 64287 Darmstadt (DE). **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **HÖLZEMANN, Günter** [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6B, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM, Christoph** [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). **GREINER, Hartmut** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE]; Mathildenstrasse 6, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **BRUNET, Michel** [FR/FR]; 17,

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED BENZODIOXEPINS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZDIOXEPINE



(I)

(57) Abstract: Disclosed are benzodioxepins of formula (I) and the physiologically acceptable salts and solvates thereof, R¹, R², R³, R⁴, A, B, a, and b having the meanings indicated in claim 1. Said benzodioxepins are ligands of the 5HT_{1A} receptors and/or 5HT₄ receptors while greatly inhibiting serotonin reuptake. The inventive benzodioxepins can be used for

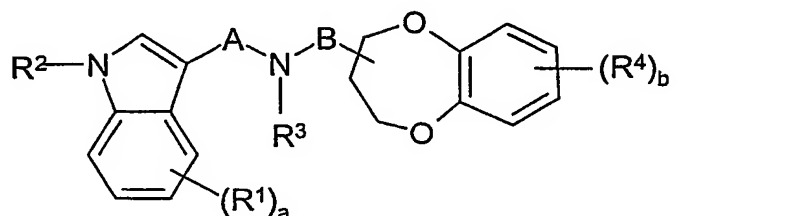
the treatment and prophylaxis of different diseases.

(57) Zusammenfassung: Benzodioxepine der Formel (I) sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate, worin R¹, R², R³, R⁴, A, B, a und b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind Liganden der 5HT_{1A} Rezeptoren und/oder der 5HT₄ Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Sie können zur Behandlung und Prophylaxe verschiedener Erkrankungen eingesetzt werden.

WO 2004/058746 A1

Substituierte Benzdioxepine

Die Erfindung betrifft substituierte Benzdioxepine der Formel I



10

worin

15

R^1 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl, $(CH_2)_mOD$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mCOR^5$ oder $(CH_2)_mCH_2R^5$ wobei $m=0$ oder 1 ist

R^2, R^3 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

20

R^4 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Heteroalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CN, COR^5 oder OH,

25

R^5 für OD, NH_2 , NHD oder ND_2 ,

A für C_nH_{2n} mit $n=2, 3$, oder 4,

B für C_pH_{2p} mit $p=0, 1, 2, 3$ oder 4 steht,

30

D unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Aryl oder ArAlkyl,

5 a, b für 0, 1 oder 2 und

Hal für F, Cl, Br oder I steht,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate.

10

Substituierte Benzdioxepine und deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Hypertension sind zum Beispiel in DE 2847623, BE 613210, BE 613212 und BE 613215 beschrieben.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die sich zur Herstellung von Arzneimitteln eignen.

20

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze und Solvate besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem zeigen sie besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5HT_{1A}-agonistische Wirkungen sowie zum Teil eine sehr hohe Affinität zum 5HT₄ Rezeptor-Subtyp. Die erfindungsgemäßen

25 Verbindungen zeigen ferner serotonin-agonistische oder antagonistische Eigenschaften.

30

Verbindungen der Formel I weisen besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Die Verbindungen sind besonders für die Herstellung von Arzneimitteln für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika und Hypertonika geeignet. Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener

- Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie zur Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinsonscher
- 5 Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen sowie Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie).
- 10 Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung und/oder Prophylaxe von entzündlichen Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere der Irritable bowel
- 15 Syndroms (IBS) oder zur Behandlung der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, von Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe und Fibromyalgia eingesetzt werden.
- 20 Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen sowie zur Behandlung von postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach
- 25 Abdominaloperationen auftretenden Ileus. Die Verbindungen der Formel I wirken vorzugsweise darüber hinaus analgetisch, antiinflammatorisch, antiasthmatisch, diuretisch, antikonvulsiv, neuroprotektiv und antitussiv und sind daher vorzugsweise geeignet für die Behandlung einer entzündungsbedingten Hyperalgesie, zur Behandlung von Hirnödemen, bei
- 30 Unterversorgungszuständen (Hypoxie), Schmerzzuständen, sowie zur Minderung der Folgeschäden einer Ischämie.

Weitere Anwendungen finden die Verbindungen der Formel I in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose. Der Begriff Reizblase steht für einen vor allem bei Frauen vorkommenden chronischen Reizzustand des unteren Harntrakts. Symptome sind Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, suprapubische und diffuse Schmerzen beim Sitzen. Häufig besteht eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen subjektiven Beschwerden und den objektiven Befunden. Häufigste Ursachen sind Störungen des psychovegetativen oder endokrinen Systems. Die Reizblase ist zu unterscheiden von anderen Krankheitsbildern, wie Harnwegsinfektionen und Veränderungen des unteren Harntrakts, Erkrankungen benachbarter Beckenorgane oder ZNS oder Rückenmarkerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose).

Zum ex-vivo Nachweis der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kann zum Beispiel die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23-33) und der p-Chloramphetamin-antagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) herangezogen werden.

Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I lassen sich zum Beispiel durch den 5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstests bestimmen (Matzen et al., J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-1157, insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140 (1987), 143-155).

Zur Bestimmung der Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I an den 5-HT₄ Rezeptor kann der Test nach Grossman et al. herangezogen werden (Grossman et al., Br. J. Pharmacol. 109, (1993), 618-24).

5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate als Liganden der 5 HT1A Rezeptoren und/oder der 5HT4 Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung.

10 Gegenstand der Erfindung sind demgemäss die Verbindungen der Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate als Liganden der 5HT1A Rezeptoren und/oder der 5HT4 Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, 15 neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen- 20 Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte 25 Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia, Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach 30 Abdominaloperationen auftretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

Gegenstand der Erfindung ist demgemäss auch die Verwendung der Verbindungen nach Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia, Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

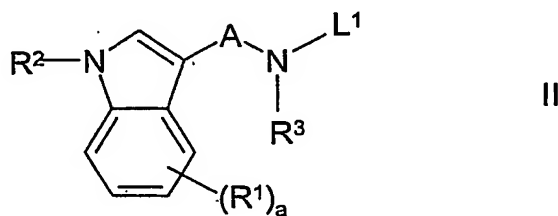
Die Verbindungen der Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate können als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III, vorzugsweise mit Verbindungen der Formel IIIa oder Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

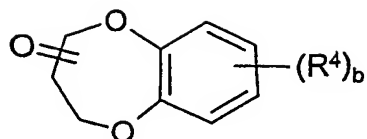
Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



worin L^1 H oder ein Metallion bedeutet und R^1 , R^2 , R^3 , A und a die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

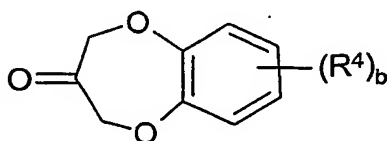
b) mit einer Verbindung der Formel III,



III

5

vorzugsweise mit einer Verbindung der Formel IIIa,



IIIa

10

wobei in Formel III und IIIa R^4 und b die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

15

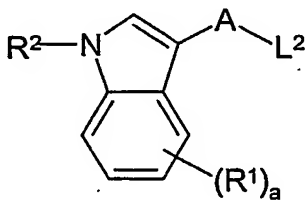
- c) gegebenenfalls einen Reduktionsschritt durchführt und
- d) gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

25

- a) eine Verbindung der Formel IV



IV

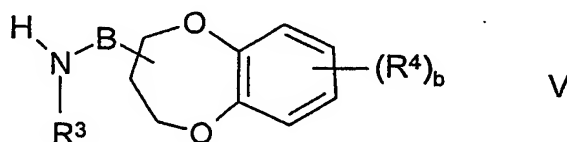
30

worin L^2 Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und R^1 , R^2 , A und a die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

5

b) mit einer Verbindung der Formel V,

10



worin R^3 , R^4 , B und b die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

15

umsetzt, und gegebenenfalls

c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20

Die erfindungsgemäßen Verfahren können im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt wird gereinigt und/oder isoliert. Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt werden. Auch gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrenswesen sind denkbar.

25

30

Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

Die Ausgangsstoffe, z. B. die Verbindungen der Formel II, III, IIIa, IV oder V können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

5

Die Umsetzung sowohl der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III, bevorzugterweise mit den Verbindungen der Formel IIIa als auch die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit den Verbindungen der Formel V erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

15

20

25

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Als säurebindende Mittel kommen alle in der organischen Synthesechemie üblichen Basen, sowohl anorganische als auch organische, bevorzugt organische Basen, in Betracht. Beispiele für geeignete organische Basen sind Triethylamin, Diisopropylamin (DIPEA), Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin. Auch der Zusatz einer anorganischen Base, wie beispielsweise

30

eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, kann günstig sein.

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III oder IIIa erfolgt in der Regel ebenfalls in einem der oben genannten inerten Lösungsmittel. Ebenfalls kann es zweckmäßig sein, anschließend an die Umsetzung der Verbindung der Formel II und III beziehungsweise IIIa einen Reduktionsschritt durchzuführen. Geeignete Reduktionsschritte sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise kann der Reduktionsschritt durch Reduktion mit Metallhydriden, beispielsweise komplexen Metallhydriden, durchgeführt werden. Beispiele für Metallhydride sind Natriumhydrid, Kalziumhydrid, Natriumborant und Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Bevorzugt ist die Reduktion mit komplexen Metallhydriden, wie NaBH_4 und LiAlH_4 . besonders bevorzugt ist die Reduktion mit NaBH_4 . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether, wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan, sowie Kohlenwasserstoffe, wie Benzol. Für eine Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet.

25

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa $-30\text{ }^\circ\text{C}$ und $180\text{ }^\circ\text{C}$, normalerweise zwischen $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und $140\text{ }^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen $-10\text{ }^\circ\text{C}$ und $130\text{ }^\circ\text{C}$ und insbesondere zwischen etwa $0\text{ }^\circ\text{C}$ und etwa $120\text{ }^\circ\text{C}$.

30

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung
5 kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
10 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
15 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht verträglichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der
20 Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vor- oder nachstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest, der 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, oder 3 C-Atome aufweist und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn
30 ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. So kann beispielsweise eine Methylgruppe (Alkylrest

mit 1 Kohlenstoffatom) 1-, 2- oder 3-fach mit Halogen substituiert sein, und eine Ethylgruppe (Alkylrest mit 2 Kohlenstoffatomen) 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-fach mit Halogen substituiert sein.

5 Für Alkylgruppen mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen gilt vorzugsweise das gleiche wie für Ethylgruppen. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch für n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

10 Der Ausdruck Alkoxy um fasst die Reste -O-Alkyl, wobei Alkyl die oben genannte Bedeutung hat. Bevorzugt sind die Reste Methoxy, Ethoxy und Propoxy.

15 Der Ausdruck "Alkoxyalkyl" umfaßt vorzugsweise geradkettige Reste der Formel $C_uH_{2u+1}-O-(CH_2)_v-$, worin u und v jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei die Summe aus u und v 5 jedoch nicht überschreitet. Besonders bevorzugt ist u = 1 und v = 1, 2, 3 oder 4.

20 Der Ausdruck "Aryl" umfasst vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten Benzolring, z.B. einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder ein unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach substituiertes System aus Benzolringen, wie zum Beispiel Anthracen-, Phenanthren- oder Naphthalen-Ringsysteme. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen Alkyl-, Alkoxy-, Oxo-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Cyano- und Halogen-Reste.

25 Der Ausdruck "Aralkyl" umfasst vorzugsweise einen Arylrest wie obenstehend definiert, verbunden mit einem Alkylrest wie obenstehend definiert. Beispiele für geeignete Aralkylreste umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Benzyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl und dergleichen.

30 Der Ausdruck "Heteroalkyl" umfasst vorzugsweise einen Alkylrest wie obenstehend definiert, in dem ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch

mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, z. B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z. B. Kethoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Cyano- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe, Polyoxyethylen- oder -propylenreste oder Polythioethylen- oder propylenreste.

5

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L^1 vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet L^1 H. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen bildet sich oft ein Komplex aus Metallion und zwei oder mehreren Verbindungen der Formel III, wobei der Komplex stöchiometrisch in der Regel so viele Verbindungen der Formel III umfasst, wie es der Wertigkeit des Metallion entspricht.

15

In den Verbindungen der Formel IV bedeutet L^2 vorzugsweise Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe, insbesondere eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe, wie eine Alkylsulfonyloxy-Gruppe mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppe mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy), oder eine Diazoniumgruppe. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet L^2 Cl.

20

Der Ausdruck Solvate im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst einen Komplex variabler Stöchiometrie aus einer gelösten Verbindung nach Formel 1 oder einem Salz davon und einem in Bezug auf die biologische Aktivität der Verbindung nach Formel I inerten Lösungsmittel. Beispiele für geeignete Lösungsmittel umfassen zum Beispiel Wasser, Methanol, Ethanol oder Essigsäure.

25

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin die Reste R^2 und R^3 für H stehen, wobei R^1 , R^4 , R^5 , A, B, D, a, b und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

5

Weiterhin sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin die Reste R^2 und R^3 für H und mindestens ein Rest R^1 für $(CH_2)_mCN$ steht, wobei R^4 , R^5 , A, B, D, a, b, m und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Unter diesen

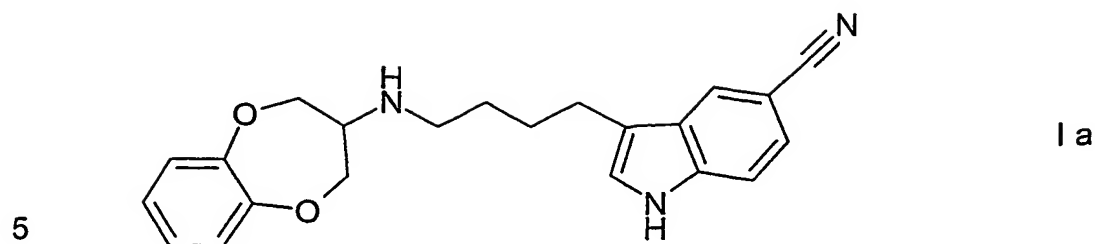
10 Verbindungen sind die diejenigen Verbindungen, bei denen R^1 in 5-Stellung des Indolringes und a vorzugsweise für 1 und m vorzugsweise für 0 steht, besonders bevorzugt.

Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche worin A für
15 C_nH_{2n} mit $n = 4$ und B für C_pH_{2p} mit $p = 1$ oder 0 steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , D, a, b, m und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben:

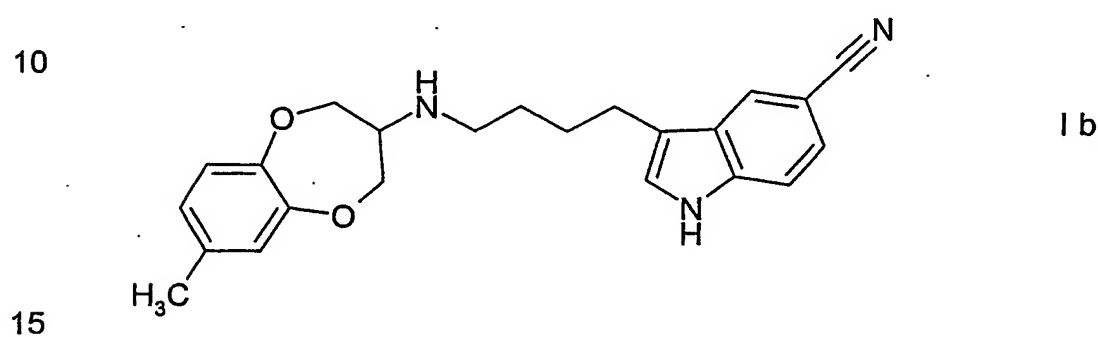
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche worin R^1 für
20 $(CH_2)_mCN$ in 5-Stellung des Indolringes und a für 1 und m für 0, R^2 und R^3 für H, A für C_nH_{2n} mit $n = 4$ und B für C_pH_{2p} mit $p = 1$ oder 0 steht, wobei, R^4 , R^5 , D, und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

25 Die vorstehend als bevorzugt genannten Reste sind auch in den Verbindungen der Formeln II, III, IIIa, IV und V bevorzugt.

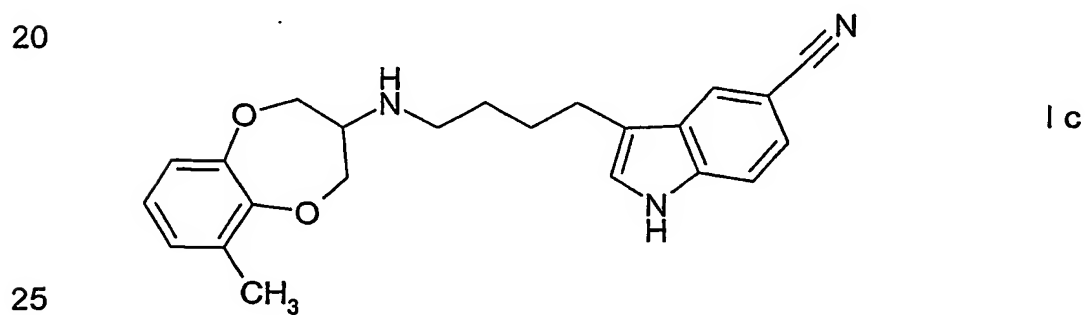
In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter den
30 folgenden Teilformeln I a bis I e sowie deren physiologisch verträglichen Salzen und Solvaten.



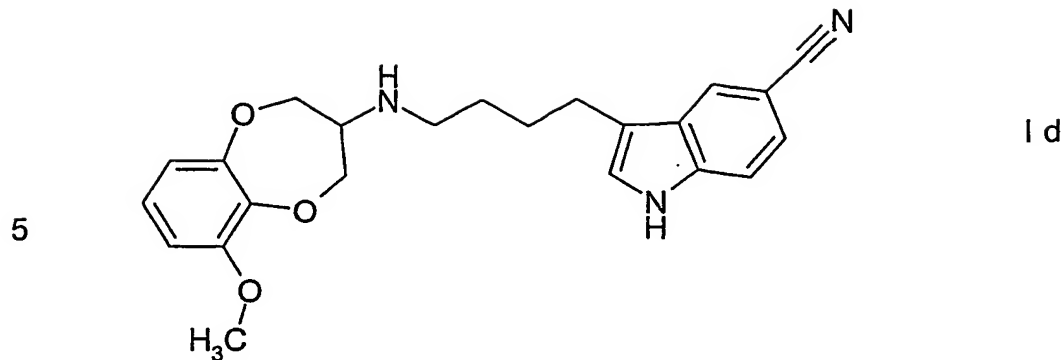
N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indolyl)butylamin



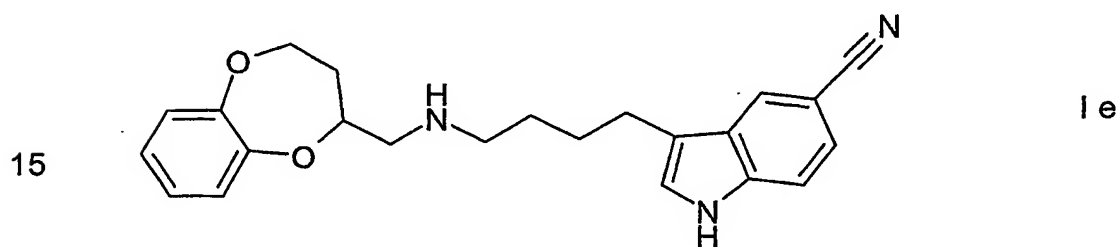
3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-carbonitril



3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-5-carbonitril



10 3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril



20 3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril

Die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel I können, abhängig von der Auswahl der vorstehend beschriebenen Substituenten und Reste, ein oder mehrere chirale Zentren, insbesondere ein oder mehrere chirale Kohlenstoffatome, aufweisen. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung definierter Zusammensetzung ein oder mehrere chirale Zentren aufweist, kann diese Verbindung definierter Zusammensetzung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen solchen Stereoisomere erfindungsgemäßer Verbindungen, die sowohl als einzelne, stereochemisch einheitliche Verbindungen, als auch als Gemische zweier oder mehrerer stereochemisch einheitlicher Verbindungen vorliegen können. Im Falle von Gemischen zweier oder

mehrerer Stereoisomere können die einzelnen Stereoisomere in unterschiedlichen oder gleichen Anteilen vorliegen. Bei Gemischen aus zwei Stereoisomeren, die in gleichen Anteilen vorliegen und optische Antipoden darstellen, spricht man von racemischen Gemischen.

5 Racemische Gemische von Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindungsgemäßen Verbindungen können als Therapeutika, Diagnostika und/oder Kosmetika beziehungsweise zusammen mit einem
10 oder mehreren von den erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedenen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen in Therapeutika, Diagnostika und oder Kosmetika verwendet werden. Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen, diagnostischen und/oder kosmetischen Formulierungen eingesetzt. Solche
15 Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

Beispiele für solche Formulierungen sind wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Suspensionen, Emulsionen, Lösungen,
20 Liposome, Salze, Pasten, bioabbaubare Polymere, Nanopartikel, Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Pillen, Granulate, Pulver, Aerosole, Tropfen oder Sprays.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Formulierungen, die
25 wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, können an Mensch oder Tier verabreicht werden, z. B. lokal oder systemisch und insbesondere oral, intravenös, intraperitoneal, subkutan, transdermal, nasal, buccal und/oder iontophoretisch.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemi-

schem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze.

10

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren,

15

beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

20

25

30

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder

5 Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologischen verträglichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

15 Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt
20 jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung,
25 welcher die Therapie gilt.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, kann mit
30 üblichen, aus dem Stand der Technik bekannten Methoden nachgewiesen werden, beispielsweise mit den im Folgenden beschriebenen Tiermodellen, oder in dazu analoger Weise.

Ein Modell zur Messung des Einflusses auf die Urinausscheidung ist bei Lipschitz et. al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1943; 79: 97-110 beschrieben. Die zu untersuchende Substanz wird Ratten gegeben, denen vorher über Nacht das Futter entzogen wurde bei freiem Wasserzugang. Eine erhöhte

5 Urinausscheidung wird provoziert durch die gleichzeitige intraperitoneale Injektion von 100 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung. Unmittelbar nach Substanzgabe wurde die Harnblase durch leichtes Massieren des Abdomens über der Harnblase entleert. Anschließend werden die Ratten in Metabolismuskäfigen gehalten, in denen der Urin über den Zeitraum von 6

10 Stunden aufgefangen wird. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen vorzugsweise die Urinausscheidung dosisabhängig, wobei beispielsweise bei einer Dosis von etwa 100 mg/kg die Ausscheidung einer stark erhöhten Urinmenge, vorzugsweise wenigstens einer 2fach höheren Urinmenge, beobachtet werden kann. In Analogie kann die Wirkung auf die

15 Urinausscheidung bei normalen Ratten geprüft (d.h. ohne die Induktion einer erhöhten Urinausscheidung, s.o.) werden. Auch hier erhöhen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise die Urinausscheidung dosisabhängig, wobei hier in vielen Fällen bereits bei geringeren Dosen der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise bei etwa 30 mg/kg

20 po, die Ausscheidung einer höheren Urinmenge, beispielsweise einer 5fach höheren Urinmenge, beobachtet werden kann.

Das klassische Tiermodell für die Reizblase ist beschrieben bei Ghoniem et al., Neurourol. Urodyn. 1995; 14: 657-65. Bei weiblichen Affen wird eine

25 Reizblase durch die direkte Infusion von Aceton in die Blase induziert. Die Tiere werden in Metabolismuskäfigen gehalten, die für das kontinuierliche Monitoring der Miktion (Harnlassen) der Tiere ausgelegt sind. Über Harnflussmesser werden Frequenz, Entleerungsvolumen und

30 Flussgeschwindigkeit des Harns kontinuierlich gemessen. Der Vergleich der Harnstoffabsorption vor und nach der Acetoninfusion zeigt, dass die Harnstoffabsorption nach Acetoninfusion drastisch erhöht ist und erst nach vier Wochen wieder den Basiswert vor der Acetoninfusion erreicht. Ferner

werden in der ersten Woche nach Acetoninfusion starke Veränderungen der Blasenphysiologie beobachtet: Die Blasenleistung, gemessen in ml/cm, erniedrigt sich um fast 35%. Auch das Entleerungsverhalten ändert sich stark, wobei die Frequenz der Entleerungen stark ansteigt mit dem Bild
5 eines häufigen Tröpfelns und dabei mit einem um ca. 70% verminderten Entleerungsvolumen. Die systematische Verhaltensbeobachtung der Tiere über vier Wochen ergibt als Verhaltensrepertoire eine erniedrigte Frequenz allgemeiner und insbesondere sozialer Aktivitäten, während stereotype, auf sich selbst bezogene Verhaltensweisen wie sich Lausen, Kratzen, Kraulen
10 stark zunehmen. Diese bei den Affen beobachteten Verhaltensänderungen sind konsistent mit dem klinischen Bild erheblicher Beschwerden und Schmerzen. Bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen in üblichen Dosierungen und insbesondere wie vorstehend beschriebenen Dosierungen, wie beispielsweise Dosierungen von 3, 10, und 30 mg/kg,
15 kann vorzugsweise eine dosisabhängige Normalisierung der Blasenfunktion beobachtet werden.

Beispiel 1

20 Synthese von N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indol)butylamin (= EMD 76066)

Die Synthese des hier verwendeten Ausgangsmaterials ist literaturbekannt (Sci. Pharm. 201, 69(1), 11-20).

25 Es werden 4 g (24 mmol) Benzo[b][1,4]dioxepin-3-on und 5,2 g (24 mmol) 3-(4-Aminobutyl)-1H-5-indolcarbonitril in 270 ml Methanol gelöst und für 2h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem der Ansatz auf 10 °C abgekühlt worden ist, gibt man 1,4 g (36 mmol) Natriumborhydrid portionsweise hinzu und erhitzt nach einer Stunde für eine Stunde zum Rückfluss. Der Ansatz wird
30 zur Trockene eingeeengt und in Essigsäureethylester aufgenommen.

Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Rückstand mit einem 7:3 Gemisch aus Essigsäureethylester und

Isopropanol über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhält 1,86 g (16 %) N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indol)butylamin.

- 5 Smp.: 166-168 °C
CHN berechnet: C: 65,39 H: 5,70 N: 8,80
CHN gefunden: C: 65,39 H: 5,82 N: 8,77
[M+H]⁺, (ESI-MS): 362

10 **Beispiel 2**

Synthese von 3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino]-butyl]-indol-5-carbonitril (= EMD 87322)

- 15 Die Synthese des hier verwendeten Ausgangsmaterials ist literaturbekannt (J. Med. Chem. 1984, 27, 570).

- a) Bei Raumtemperatur versetzt man eine Suspension von 5,2 g (27 mmol) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-2-yl)methylamid langsam mit 22,5 ml (81 mmol) RedAl[®], was zu einer Temperaturerhöhung auf 30 °C führt. Die resultierende Lösung lässt man über 2 h auf Raumtemperatur abkühlen. Man gibt nachfolgend 100 ml Wasser tropfenweise hinzu und extrahiert drei mal mit 30 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach abfiltrieren des Salzes eingengt. Das resultierende Öl (4,3 g; 83 %) ist so sauber, dass es ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.
- 25
- b) In 100 ml Acetonitril löst man 4,3 g (24 mmol) 4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzobenzodioxepin-3-yl)methylamin und erhitzt die Lösung für eine Stunde zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen gibt man eine Lösung von 5 g 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril hinzu und erhitzt für weitere 18
- 30

h zum Rückfluss (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird diese zum Rückstand eingeeengt, mit 250 ml Wasser verrührt und drei mal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die resultierenden 9,2 g Rohsubstanz über eine Kieselgel-Säule gereinigt. Die Produktfraktion wurde nach dem Eindampfen aus Essigsäureethylester und Pentan gefällt und die resultierenden Kristalle nachfolgend aus Diisopropylether und Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 0,3 g (4 %) des Produkts als Monohydrat.

Smp.: 78 °C

[M+H]⁺, (ESI-MS): 376

Analog der Beispiele 1 und 2 erhält man die Verbindungen:

3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-carbonitril (EMD 85350): [M+H]⁺, (ESI-MS): 376

3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-5-carbonitril (EMD 87319); [M+H]⁺, (ESI-MS): 376

3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril (EMD 87326); [M+H]⁺, (ESI-MS): 392

Beispiel 3

Die Wirksamkeit der Verbindungen nach Formel I wird mit folgenden Untersuchungen überprüft:

Die Serotoninwiederaufnahmehemmung wurde mit Hilfe der synaptosomalen Aufnahmehemmung nach Wong et al. (Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23- 33) untersucht.

- 5 Die Bindungseigenschaften zu dem 5HT1A Rezeptor wurde mit Hilfe des 5-HT1A-(Serotonin)-Bindungstests bestimmt (Matzen et al., J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-1157, insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140 (1987), 143-155).
- 10 Zur Bestimmung der Bindungseigenschaften an den 5-HT4 Rezeptor wurde der Test nach Grossman et al. herangezogen (Grossman et al., Br. J. Pharmacol. 109, (1993), 618-24).

Dabei wurden folgende Werte gefunden:

Verbindung	5HT1A (IC ₅₀ in nmol/l)	5HT4 (IC ₅₀ in nmol/l)	SSRI (IC ₅₀ in nmol/l)
EMD 76066	0,5	n.d.	8,0
EMD 87322	4,0	8,4	0,6
EMD 85350	3,0	n.d.	4,0
EMD 87319	2,0	n.d.	3,0
EMD 87326	0,6	n.d.	1,0

n.d. = nicht durchgeführt

- 25 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 30

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten.

5 Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

10

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

15

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

25

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

30

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

5

10

15

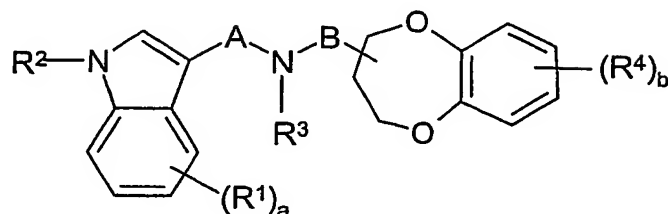
20

25

30

Patentansprüche

1) Benzdioxepine der Formel I



worin

R^1 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl, $(CH_2)_mOD$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mCOR^5$ oder $(CH_2)_mCH_2R^5$ wobei $m=0$ oder 1 ist,

R^2, R^3 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

R^4 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Heteroalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CN, COR^5 oder OH,

R^5 für OD, NH_2 , NHD oder ND_2 ,

A für C_nH_{2n} mit $n=2, 3$, oder 4,

B für C_pH_{2p} mit $p=0, 1, 2, 3$ oder 4 steht,

D unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Aryl oder ArAlkyl

5 a, b für 0, 1 oder 2 und

Hal für F, Cl, Br oder I steht

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate.

10

2) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R^2 und R^3 für H stehen.

15

3) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R^2 und R^3 für H und mindestens ein Rest R^1 für $(CH_2)_mCN$ steht.

20

4) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein $(CH_2)_mCN$ in 5-Stellung des Indolringes und a vorzugsweise für 1 und m vorzugsweise für 0 steht.

25

5) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass A für C_nH_{2n} mit $n = 4$ und B für C_pH_{2p} mit $p = 1$ oder 0 steht.

30

6) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für $(CH_2)_mCN$ in 5-Stellung des Indolringes und a für 1 und m für 0, R^2 und R^3 für H, A für C_nH_{2n} mit $n = 4$ und B für C_pH_{2p} mit $p = 1$ oder 0 steht.

7) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indolyl)butylamin ,

3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-carbonitril,

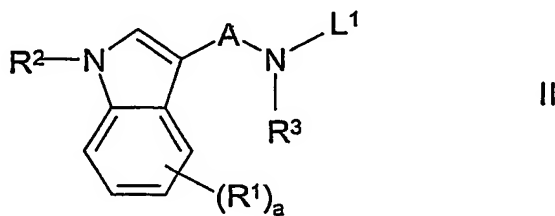
5 3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-5-carbonitril,

3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril und

10 3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril.

8) Verfahren zur Herstellung von Benzdioxepinen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man

15 a) eine Verbindung der Formel II

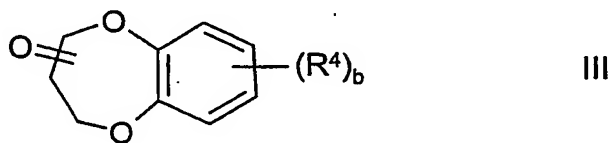


20

worin L¹ H oder ein Metallion bedeutet und R¹, R², R³, A und a die die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

b) mit einer Verbindung der Formel III,

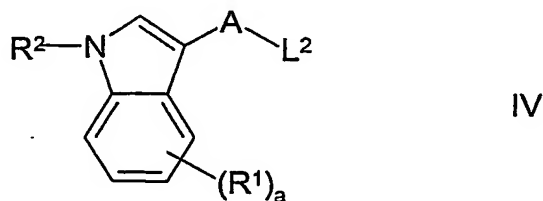


30

wobei in Formel III R^4 und b die vor- und nachstehend für die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und gegebenenfalls

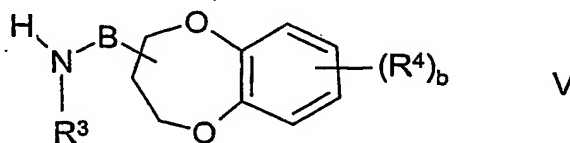
- 5 c) gegebenenfalls einen Reduktionsschritt durchführt und
- d) gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.
- 10 9) Verfahren zur Herstellung von Benzdioxepinen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel IV



worin L^2 Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und R^1 , R^2 , A und a die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

- b) mit einer Verbindung der Formel V,



worin R^3 , R^4 , B und b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, und gegebenenfalls

5 c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10 10) Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate als Arzneimittel.

11) Verwendung der Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia, Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen

15
20
25
30

auf tretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

- 5 12) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfesten Träger- oder
- 10 Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 13) Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer
- 15 physiologisch verträglichen Salze oder Solvate enthält.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/13373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 A61K31/404 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 007 656 A (PFIZER) 23 May 1979 (1979-05-23) cited in the application page 1 -page 5; claims ----	1, 10, 11
A	EP 0 769 496 A (ASAHI KASEI) 23 April 1997 (1997-04-23) claims ----	1, 10, 11
P, A	WO 03 87086 A (MERCK) 23 October 2003 (2003-10-23) page 52; claims; figure 30; table 1 -----	1, 9-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2004

Date of mailing of the international search report

17/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/13373

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2007656	A	23-05-1979	AR 219562 A1	29-08-1980
			AR 223015 A1	15-07-1981
			AT 366684 B	26-04-1982
			AT 28881 A	15-09-1981
			AT 365186 B	28-12-1981
			AT 784378 A	15-05-1981
			AU 509329 B2	08-05-1980
			BA 97146 B1	02-08-1999
			BA 98216 B1	02-08-1999
			BE 871771 A1	03-05-1979
			BG 60337 B2	27-05-1994
			CA 1088059 A1	21-10-1980
			CH 643255 A5	30-05-1984
			CS 207672 B2	31-08-1981
			CS 9103544 A3	17-06-1992
			CS 207671 B2	31-08-1981
			DD 139850 A5	23-01-1980
			DE 2847623 A1	23-05-1979
			DK 428678 A ,B,	06-05-1979
			EG 13594 A	31-03-1982
			ES 474805 A1	16-01-1980
			ES 8308559 A1	01-12-1983
			FI 783347 A ,B,	06-05-1979
			FR 2407929 A1	01-06-1979
			GR 81514 A1	11-12-1984
			HK 94284 A	07-12-1984
			HR 931466 B1	31-12-1995
			HR 931467 B1	31-12-1995
			HU 176306 B	28-01-1981
			IE 47888 B1	11-07-1984
			IL 55857 A	30-07-1982
			IN 148828 A1	27-06-1981
			IT 1100919 B	28-09-1985
			JP 1083043 C	29-01-1982
			JP 54098792 A	03-08-1979
			JP 56025233 B	11-06-1981
			KE 3350 A	16-12-1983
			LU 80470 A1	05-06-1980
			LU 88331 A9	04-05-1994
			LV 5254 A3	10-10-1993
			MY 28685 A	31-12-1985
			NL 7810909 A ,B,	08-05-1979
			NO 783705 A ,B,	08-05-1979
			NZ 188813 A	08-10-1980
			PH 13966 A	12-11-1980
			PL 210681 A1	05-11-1979
			PL 119419 B1	31-12-1981
			PT 68735 A	01-12-1978
			SE 437518 B	04-03-1985
			SE 7811382 A	06-05-1979
EP 769496	A	23-04-1997	CA 2192815 A1	08-01-1996
			EP 0769496 A1	23-04-1997
			KR 186661 B1	01-05-1999
			US 5798382 A	25-08-1998
			WO 9601816 A1	25-01-1996
			JP 8073451 A	19-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/13373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0387086 A	23-10-2003	DE 10217006 A1 WO 03087086 A2	06-11-2003 23-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/13373

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D405/12 A61K31/404 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 2 007 656 A (PFIZER) 23. Mai 1979 (1979-05-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 5; Ansprüche	1, 10, 11
A	EP 0 769 496 A (ASAHI KASEI) 23. April 1997 (1997-04-23) Ansprüche	1, 10, 11
P, A	WO 03 87086 A (MERCK) 23. Oktober 2003 (2003-10-23) Seite 52; Ansprüche; Abbildung 30; Tabelle 1	1, 9-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/13373

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2007656	A	23-05-1979	AR 219562 A1 29-08-1980
			AR 223015 A1 15-07-1981
			AT 366684 B 26-04-1982
			AT 28881 A 15-09-1981
			AT 365186 B 28-12-1981
			AT 784378 A 15-05-1981
			AU 509329 B2 08-05-1980
			BA 97146 B1 02-08-1999
			BA 98216 B1 02-08-1999
			BE 871771 A1 03-05-1979
			BG 60337 B2 27-05-1994
			CA 1088059 A1 21-10-1980
			CH 643255 A5 30-05-1984
			CS 207672 B2 31-08-1981
			CS 9103544 A3 17-06-1992
			CS 207671 B2 31-08-1981
			DD 139850 A5 23-01-1980
			DE 2847623 A1 23-05-1979
			DK 428678 A ,B, 06-05-1979
			EG 13594 A 31-03-1982
			ES 474805 A1 16-01-1980
			ES 8308559 A1 01-12-1983
			FI 783347 A ,B, 06-05-1979
			FR 2407929 A1 01-06-1979
			GR 81514 A1 11-12-1984
			HK 94284 A 07-12-1984
			HR 931466 B1 31-12-1995
			HR 931467 B1 31-12-1995
			HU 176306 B 28-01-1981
			IE 47888 B1 11-07-1984
			IL 55857 A 30-07-1982
			IN 148828 A1 27-06-1981
			IT 1100919 B 28-09-1985
			JP 1083043 C 29-01-1982
			JP 54098792 A 03-08-1979
			JP 56025233 B 11-06-1981
			KE 3350 A 16-12-1983
			LU 80470 A1 05-06-1980
			LU 88331 A9 04-05-1994
			LV 5254 A3 10-10-1993
			MY 28685 A 31-12-1985
			NL 7810909 A ,B, 08-05-1979
			NO 783705 A ,B, 08-05-1979
			NZ 188813 A 08-10-1980
			PH 13966 A 12-11-1980
			PL 210681 A1 05-11-1979
			PL 119419 B1 31-12-1981
			PT 68735 A 01-12-1978
			SE 437518 B 04-03-1985
			SE 7811382 A 06-05-1979
EP 769496	A	23-04-1997	CA 2192815 A1 08-01-1996
			EP 0769496 A1 23-04-1997
			KR 186661 B1 01-05-1999
			US 5798382 A 25-08-1998
			WO 9601816 A1 25-01-1996
			JP 8073451 A 19-03-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/13373

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0387086	A	23-10-2003	DE	10217006 A1	06-11-2003
			WO	03087086 A2	23-10-2003